

FILMY PHARMACEUTICAL

Patent number: JP62135417
Publication date: 1987-06-18
Inventor: TATARA MITSUTOSHI; ISHIKAWA SHINICHI; MAEDA SHINGO; MORIOKA SHIGEO
Applicant: SATO PHARMA
Classification:
- **international:** A61K9/70
- **european:**
Application number: JP19850275159 19851209
Priority number(s): JP19850275159 19851209

Abstract of JP62135417

PURPOSE:The titled pharmaceutical, constituted of two layers of an adhesive layer containing pullulan and/or a derivative thereof and a drug and a nonadhesive layer, capable of adhering to mucosae and slowly releasing the contained drug and exhibiting the drug effect. **CONSTITUTION:**A filmy pharmaceutical obtained by a method for dissolving pullulan and/or a derivative, e.g. water-soluble pullulan ether, water-soluble pullulan ester, etc., and a drug, e.g. acetaminophenone, phenacetin, aspirin, etc., plasticizer and, as necessary, various additives added thereto in a suitable solvent, extending and drying the solution to give an adhesive film layer, dissolving a water-insoluble or sparingly soluble high polymer in one surface thereof with a suitable solvent, laminating the resultant layer on the adhesive film layer and drying, etc. to afford a two-layered structure. The above-mentioned pharmaceutical is capable of suppressing the unnecessary outflow of the drug and enhancing the absorption effect from the mucosae and preventing the acceleration of dissolution.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑪ Int. Cl.⁴

A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

V-6742-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)6月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 フィルム状製剤

⑮ 特 願 昭60-275159

⑯ 出 願 昭60(1985)12月9日

⑰ 発 明 者 多々良 光 敏 川崎市多摩区宿河原325
⑰ 発 明 者 石 川 慎 一 上福岡市元福岡2-3-6
⑰ 発 明 者 前 田 真 悟 千葉市越智町705-302
⑰ 発 明 者 森 岡 茂 夫 横浜市戸塚区柏尾町1352-185
⑰ 出 願 人 佐藤製薬株式会社 東京都品川区東大井6丁目8番5号
⑰ 代 理 人 弁理士 田代 蒸治

明 細 書

1. 発明の名称 フィルム状製剤

2. 特許請求の範囲

(1) プルランおよび／またはプルラン誘導体、および製剤を含有する粘着性層と非粘着性層との2層で構成された粘膜付着用フィルム状製剤。

(2) プルラン誘導体が水溶性プルランエーテルまたは水溶性プルランエステルである特許請求の範囲第1項記載のフィルム状製剤。

(3) 非粘着性層が水不溶性もしくは難溶性の高分子またはこれらの複合体より形成される特許請求の範囲第1項または第2項記載のフィルム状製剤。

(4) 非粘着性層が水溶性高分子を硬化剤によって水不溶化もしくは難溶化した膜より形成される特許請求の範囲第1項または第2項記載のフィルム状製剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は徐放性を有するフィルム状製剤に関し、さらに詳しくは、製剤を含有させた粘着性層と非

粘着性層の2層からなり、粘膜上の水分に溶解して粘膜に付着し、含有する薬物を徐々に放出して薬効を発揮させるフィルム状製剤に関する。

従来技術

従来、薬物投与には経口投与、注射等が一般的であるが、経口投与は消化管における分解の速いもの、吸収されても体内での代謝の速いものには適当でなく、胃腸障害をおこしやすいものにも適当でない。また注射は患者自身による投与が困難であり、患者に疼痛を与えるばかりでなく、筋肉痙攣を起す危険性もある。

近年、このような薬物の新しい投与経路として、経皮吸収製剤や徐放性マイクロカプセル等が検討されている。経皮吸収製剤は通例軟膏剤や貼付剤等の形で投与されるが、皮膚の状態、年齢、性別、適用部位等により薬物吸収量や吸収速度が大きく影響を受ける欠点がある。

とくに口腔内における疾患において、たとえば歯槽膿漏、口内炎、歯痛に対しては、従来より種々の薬物を軟膏や液剤等の形で局所塗布する治療

法がとられてきたが、このような方法では塗布後短時間のうちに唾液等に溶解して飲み下されてしまい、薬効の持続時間を長く保てないという欠点があった。また、種々の疾患に対し、口腔粘膜から薬物を吸収させようとして、舌下錠、トローチ剤、パッカル剤などを用いることも行なわれている。

これらのうち舌下錠は速効性を期待して用いるものであり、トローチ剤は口腔内疾患に対して局所的に作用させるものであり、パッカル剤は口腔粘膜から薬物を徐々に吸収させて、口腔内疾患に限らず種々の疾患を治療するものである。

しかしこれら従来の製剤は、口腔内に異物感を与えたり、かみくだいたり、飲み込んでしまうといった服用をされる欠点を有し、さらに口腔内での保持時間が比較的短く、薬物吸収量の点でも充分とはいえない状況にある。

一方、経皮吸収の欠点を補うべく、ゲル化能を有する各種粘膜付着剤が提案されている。

発明が解決しようとする問題点

しかし、これらの多くは粘膜に付着固定するの

着性を有する高分子物質としては、アルギン酸ナトリウム、デラカントゴム、アラビアゴム、デキストリン、デキストラン、プルラン、アミロース、ゼラチン、カラギーナン、キトサンの様な天然系；メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースの様な半合成系；ポリアクリル酸およびその塩、アクリル酸共重合体およびその塩、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸共重合体およびその塩、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸共重合体、ポリビニルピロリドンのような合成系などを一般的に挙げることができる。これらの中でフィルム成形性および得られるフィルムの強度、柔軟性、とくに粘膜に対する付着性の点から鋭意検討を行なった結果、プルランおよび／またはその誘導体がとくに好ましいことがわかった。粘膜に対する付着性試験はレオメーター（不動工業株式会社製）によって行なった。

本発明でいうプルランとは、黒酵母といわれる

に時間を要す、粘膜に対する付着力が弱いため使用途中ではがれやすい、付着時間が比較的短い、あるいは粘膜付着面以外からの薬剤の流出がおこる等の欠点を有しており、柔軟性、付着性およびとくに使用感の面においてより優れた特性を有する付着性徐放性製剤が強く要望されているのが現状である。

本発明はかかる現状に鑑み、口腔内をはじめ鼻腔内、腫腔内等の各種粘膜に貼付した際優れた形態安定性を有し、粘膜への密着性、柔軟性、薬効持続性にすぐれた新規なフィルム状徐放性製剤を提供することにある。

問題を解決する為の手段

本発明は、粘膜に対し強い粘着力を有するプルランおよび／またはプルラン誘導体を含む粘膜付着性のフィルム状製剤およびこれに使用感を向上しかつ薬物の流出を防ぐための非粘着性層を合わせもつ2層で構成されたフィルム状徐放性製剤にある。

ここで水に溶解またはゲル化して粘膜に対し粘

不完全菌 *Aureobasidium pullularis* を、炭素源を蔗糖、マルトース、澱粉部分分解物として培養した際に、その菌体外に生産される多糖類であり、その水溶液は無味、無臭である。プルランの分子量は、とくに限定されないが、本発明に用いる際得られるフィルムの機械的強度、造膜性の点から5～50万の範囲のものが好ましい。一方、水溶性プルランエーテルおよび水溶性プルランエステルはプルランを原料にして合成される誘導体であり、プルランの水溶性を維持し得る範囲で各種の基に置換したものである。水溶性プルランエーテルの代表例としては、メチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル等があげられ、水溶性プルランエステルの代表例としては、アセテート、ブチレート等があげられる。

これら、プルラン、水溶性プルランエーテルおよび水溶性プルランエステルで製したフィルムは、湿潤した粘膜に貼付した際速かに粘膜上の水分に溶解して強い付着力を示し、フィルム中に含有する薬剤を徐々に放出する。

なお、本発明を実施するにあたっては、たとえば以下の要領でフィルム状徐放性製剤を製する。

プルラン、可塑剤、適当な薬剤および必要に応じてこれに各種の添加物を加え、適当な溶媒に溶解し、展延、乾燥し、粘着性のフィルム層を得る。次にこの粘着性フィルム層の片面を次のいずれかの方法にて水不溶化もしくは難溶化する。

(1)水不溶性もしくは難溶性の高分子物を適当な溶媒にて溶解し、これを粘着性フィルム層上に積層して乾燥させ、2層構造のフィルム状製剤とする。

(2)硬化すべき水溶性高分子物を水に溶解し、これを粘着性フィルム層上に積層して乾燥後、適当な硬化剤にて水不溶化あるいは難溶化する。

なお、これらの水不溶性あるいは難溶性のフィルム層にも必要に応じて適当な可塑剤を選択して添加することもできる。

このようにして得られる本発明によるフィルム状徐放性製剤は粘膜に対して良好に付着し、かつ非接着面は水不溶化あるいは難溶化してあるため、

ス、ソルボース、ラムノース、キシロース、マンニトール、ソルビトール等のフタル酸モノエステル類等；またはポリビニルアルコールおよびその誘導体の二塩基酸モノエステル類、たとえばポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルプロピオネートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート、ポリビニルアセトアセタールサクシネート等；または無水マレイン酸とビニルアセテート、スチレン、ビニルメチルエーテル等のビニルモノマーとの共重合体、たとえばスチレン-無水マレイン酸共重合体、ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体、エチレン-無水マレイン酸共重合体、ビニルブチルエーテル-無水マレイン酸共重合体、アクリロニトリル-メチルアクリレート-無水マレイン酸共重合体、ブチルアクリレート-スチレン-無水マレイン酸共重合体等；またはアクリル酸、メタクリル酸と他のビニルモノマーとの共重合体で、たとえばスチレン-アクリル酸共重合体、メチルアクリレート-アクリル酸共重

この面からの不必要な薬物の流出が抑えられ、粘膜からの吸収効果を高めると同時に、口腔内等において本製剤の溶解が早められるのを防止する。また口腔内での使用感も向上する。

さらに、本製剤は可塑性、伸縮性にすぐれているため、たとえば凹凸のある猪肉部、運動の激しいお部等に対する密着性も極めて良好である。

なお、本製剤において片面を水不溶化もしくは難溶化するための手段として用いる水不溶性もしくは難溶性の高分子物としては、セルロースの二塩基酸類モノエステル、たとえばセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースベンゾエートフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルハドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートメレアエート等；またはデンプン、糖類多価アルコール類の二塩基酸モノエステル類、たとえば酢酸デンプンフタレート、酢酸アミロースフタレート、およびデキストリン、ラクトース、サッカロース、グルコース、ガラクトース、フラクトー

合体、メチルアクリレート-メチルアクリル酸共重合体、メチルメタクリレート-メタクリル酸共重合体、ブチルアクリレート-スチレン-アクリル酸共重合体等；あるいはポリエチレン、塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリブチレン、塩化ビニリデン等の有機溶媒溶解性の高分子、パラフィン、ミツロウ、カルナウバロウ、ハゼロウ等の可食性ロウ、アルギン酸カルシウム、ペクチン酸カルシウム、マンナン、カルシウムカゼイン等の難あるいは不溶性多糖類などである。

これらの高分子溶液の溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、塩化メチレン、セロソルブ等の単独または2種以上の組み合わせで選択されるが、残留した場合の毒性上の問題からエタノールを主体とした溶媒を使用するのが好ましい。

また、水溶性高分子物を硬化剤にて不溶化する方法としては、たとえばポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、メチルセルロース、アルギン酸ナ

トリウム等の水溶性高分子物を適当な金属塩にて架橋させ不溶化する方法、アルギン酸ナトリウム、カゼインナトリウム、ペクチンナトリウムを酸処理、キトサンをアルカリ処理、プルランをホルマリン、グリオキサール等による架橋処理によって不溶化する方法等を用いることができる。

また、粘着性フィルム層に添加できる可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレンがあげられる。

また、粘着性フィルム層に添加できる可塑剤としては、たとえばグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、マルチトール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、マンニトール、キシリトール等の多価アルコール、または1, 2, 6-ヘキサントリオール、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジエチレントリアミン、トリエチレントトラミン、エタノールアミン、プロピルアミン等のアミン類、フ

メタゾン等の消炎ステロイド類；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；塩酸テトラサイクリン、ロイコマイシン、フラジオマイシン、ペニシリンおよびその誘導体、セファロスポリン誘導体、エリスロマイシン等の抗生物質殺菌薬；スルファチアゾール、ニトロフラゾン等の化学療法薬；ベンゾカイン等の局所麻酔薬；ジギタリス、ジゴキシン等の強心薬；ニトログリセリン、塩酸ババベリン等の血管拡張薬；リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去たん薬；塩酸クロルヘキシジン、ヘキシルレゾルシン、塩化デカリニウム、エタクリジン等の口内殺菌薬；ペブスタチン、アズレン、フェノバリンおよびビタミンV等の消化器管用薬；塩化リゾチーム、デキストラナーゼ等の酵素；インシュリン等の血糖降下薬；その他止血薬、性ホルモン類、血圧降下薬、鎮静薬、抗悪性腫瘍薬等があげられる。

これらの薬物は1種または配合禁忌でない場合には、2種以上を混合して用いることができる。

タル酸ジブチル、酢酸ラノリン、モノステアリン酸エチレングリコール等のエステル類等があげられる。これらの中から1種又は2種以上選択して添加すれば良い。添加量は、とくに限定されないが、得られる製剤の柔軟性および溶解性の点から、全量の5～50%、好ましくは10～30%の間で用いる。

また本発明において使用できる薬剤とは、粘膜部または粘膜の炎症部に適用して全身的なまたは局所的な治療効果および予防効果の期待し得る医薬であり、徐放化によりさらに効果の増大が期待し得る薬剤の単独または2種以上の混合薬剤である。かかる薬物の例としては、たとえばアセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、エルヒチン、プロベネシッド等の鎮痛消炎薬； α -キモトリプシン等の消炎酵素；ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベント

また、薬物を含有せしめる粘着性フィルム層が水溶性基剤であることから、一般に水溶性薬物が好ましいが、脂溶性薬物あるいは難溶性薬物の場合は界面活性剤あるいは他の溶解補助剤等を用いて均一化することができる。

またこれらの薬物の本製剤粘着層への配合量は本製剤が適用されるそれぞれの疾患に対する有効量である。

さらに、この他に必要に応じて粘着層あるいは非粘着層中に加えられる添加剤としては、薬剤の不快感な味をマスクするための香料、甘味剤、粘着層あるいは粘着層と非粘着層を視覚的に区別するための色素、本製剤の粘膜への付着面において滞留する唾液等によって細菌が繁殖するのを防止するための殺菌剤、防腐剤、薬物の粘膜への吸収を助けるための吸収促進剤等が用いられる。

実施例

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

プルラン（平均分子量 20 万）15 g，グリセリン 3 g に水を加えてペースト状混合液とし，これを厚さ 200 μm となるように展延，乾燥し，粘着性フィルム層を得る。さらにこの粘着性フィルム層の片面に，エチルセルロースのエタノール溶液（1→10）を厚さ 30 μm となるように均一に塗布，乾燥し，非粘着性フィルム層を設ける。得られた二層構造のフィルムを 1 cm × 2 cm の長方形に切断しフィルム状製剤とする。これを 10 人のパネラーの歯肉部粘膜面に付着させたところ，第 1 表に示すように平均で 4 時間にわたり，良好に付着した。

第 1 表

付着時間	剥離人数
2時間以内	1
2～3時間	2
3～4時間	4
4時間以上	3

製剤例

プルランのグルコース 3 水酸残基あたり，約

し，試料となるフィルム状製剤 (b) はセル (a) および (b) ではさまれた半透膜 (e) に付着させる。セル (b) 内の水 (d) は，スターラ (f) で攪拌し，管 (h) および (i) にて，ポンプ，吸光度計と接続し，試料から半透膜を透して放出される薬物を，連続的に測定する。なお，試験はセル全体を 37℃ の恒温下において行なった。結果は第 2 図に示す通りであった。

フィルム状製剤からの水溶性アズレンの放出は図 4 に示すとおりであり，長時間にわたり徐放性が確認された。

4 図面の簡単な説明

添附図面中，第 1 図は本発明によるフィルム状製剤の薬物の放出状態を測定するための装置の概略縦断面図，第 2 図は上記装置により測定した結果，すなわち薬物の放出状態を示すグラフである。

○ …… 半透性膜，g …… フィルム状製剤

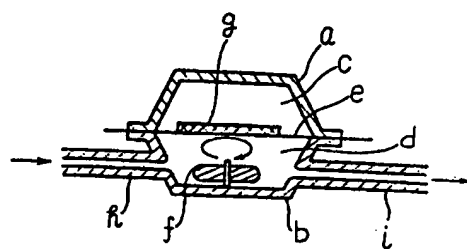
特許出願人 佐藤製薬株式会社
代理人 弁理士 田代 添治

0.8 アセチル基で置換したアセチルプルラン（平均分子量 20 万）10 g，水溶性アズレン 600 mg，シロ糖脂肪酸エステル 2 g，グリセリン 2 g に溶媒（水：エタノール = 4：1）を加えてペースト状混合液とし，これを厚さ 300 μm となるように展延，乾燥して粘着性フィルム層を得る。この粘着性フィルム層の片面にアルギン酸ナトリウム 2 g，グリセリン 0.5 g に水を加えて 100 g とした混合液を厚さ 100 μm となるように均一に塗布，乾燥する。さらにアルギン酸ナトリウムからなるフィルム層の表面に 5 % クエン酸水溶液をフィルム面 1 cm² あたり 0.1 ml の割合で塗布，再び乾燥し，非粘着性フィルム層とする。得られた二層構造のフィルムを 2 cm × 2 cm の正方形に切断し，フィルム状製剤とした。

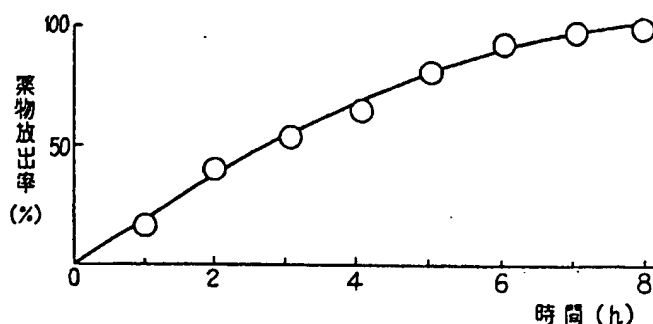
試験法

上記製剤例で得られたフィルム状製剤の *in vitro* における薬物の放出を調べるために，第 1 図に示す装置を用いて試験を行なった。第 3 図においてセル (a) 内は空気 (c)，セル (b) 内は水 (d) で満た

第 1 図



第 2 図



手続補正書

昭和61年2月17日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願昭 60-275159 号

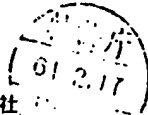
2. 発明の名称

フ ィ ル ム 状 製 剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 佐藤製薬株式会社



4. 代理人 〒103

住 所 東京都中央区八重洲1丁目9番9号
東京建物ビル(電話271-8500 代表)

氏 名 (6171) 弁護士 田代 然 治



る。

7. 第13頁第14行の「ビタミンV」を「ビタミンU」と訂正する。

8. 第16頁第19行の「第3図」を「第1図」と訂正する。

9. 第17頁第9行の「図4」を「第2図」と訂正する。

5. 補正により増加する発明の数 0

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄。

7. 補正の内容

1. 第5頁第10～11行の「無水マレイン酸共重合体およびその塩、ポリビニルアルコール、」を削除する。

2. 第6頁第1行の「pullularis」を「pullulans」と訂正する。

3. 第8頁第15～16行の「セルロースアセテートメレアエード」を「セルロースアセテートマレエート」と訂正する。

4. 第9頁第11行の「スチレン」を「酢酸ビニル」と訂正する。

5. 同頁第12行の「共重合体、」と「ビニルメチル」との間に「スチレン-無水マレイン酸共重合体、」を挿入する。

6. 第11頁第7～9行の「また、粘着性フィルム層……プロピレンがあげられる。」を削除す